

Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли

Сергеев А.В.¹, Табеева Г.Р.¹, Филатова Е.Г.¹, Амелин А.В.², Ахмадеева Л.Р.³, Лебедева Е.Р.^{4,5}, Осипова В.В.⁶, Азимова Ю.Е.^{7,8}, Латышева Н.В.¹, Доронина О.Б.⁹, Скоробогатых К.В.⁷
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ⁵Международный центр лечения головной боли «Европа-Азия», Екатеринбург; ⁶ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁴Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁵Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ⁶Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ⁷Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁸Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁹Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

В настоящем консенсусе рассмотрены основные текущие вопросы клинического применения и интеграции в повседневную практику новой таргетной профилактической терапии мигрени с использованием моноклональных антител (мАТ) к лиганду или рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP). Данные рекомендации разработаны на основании данных текущих современных научных и клинических исследований и анализа результатов нескольких лет клинического использования этих препаратов. Основная цель консенсуса — помочь практикующим специалистам в назначении эффективного профилактического лечения мигрени с использованием мАТ к CGRP и улучшение помощи пациентам с различными формами заболевания.

Ключевые слова: мигрень; моноклональные антитела; кальцитонин-ген-родственный пептид; консенсус.

Контакты: Алексей Владимирович Сергеев; sergeev.neuro@gmail.com

Для ссылки: Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116

Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society

Sergeev A.V.¹, Tabeeva G.R.¹, Filatova E.G.¹, Amelin A.V.², Akhmedeeva L.R.³, Lebedeva E.R.^{4,5}, Osipova V.V.⁶, Azimova Yu.E.^{7,8}, Latysheva N.V.¹, Doronina O.B.⁹, Skorobogatikh K.V.⁷

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg;

⁵International Headache Treatment Center “Europe-Asia”, Yekaterinburg; ⁶Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷ООО “University Headache Clinic”, Moscow; ⁸Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ⁹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6-8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia;

³3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁴3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ⁵67, Furmanov St., Yekaterinburg 620144, Russia;

⁶43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ⁷2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia;

⁸8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ⁹52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

This consensus reviewed the main current issues of clinical application and integration into everyday practice of a new targeted preventive therapy for migraine using monoclonal antibodies (mAbs) to the calcitonin gene related peptide (CGRP) ligand or receptor. These recommendations are based on current scientific and clinical studies and an analysis of the results of several years of clinical use. The main purpose of the consensus is to assist practitioners in prescribing effective prophylactic treatment of migraine using anti-CGRP mAbs and to improve care for patients with various forms of the disease.

Keywords: migraine; monoclonal antibodies; calcitonin gene-related peptide; consensus.

Contact: Alexey Vladimirovich Sergeev; sergeev.neuro@gmail.com

For reference: Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116

Мигрень является одной из ведущих причин нарушения качества жизни и дезадаптации у людей моложе 50 лет и занимает второе место среди основных причин нарушения трудоспособности [1–3]. В общей популяции населения мигренью страдает около 1 млрд человек. При этом мигрень является ведущей причиной нарушения трудоспособности у женщин моложе 50 лет [3]. С учетом широкой распространенности, у 18% женщин и 8% мужчин, с пиком в возрасте 25–55 лет, мигрень занимает второе место среди всех неврологических заболеваний по нарушению повседневной активности пациентов и медико-социальному бремени на систему здравоохранения [4]. Только в США средние годовые финансовые затраты, связанные с мигренью, оцениваются в 29 млрд долларов, что выше, чем при таких распространенных заболеваниях, как тревожные расстройства, депрессия, бронхиальная астма, эпилепсия и инсульт [5, 6].

В настоящее время диагностика различных форм мигрени (мигрень без ауры, мигрень с аурой, эпизодическая и хроническая форма и др.) основана на клинических критериях Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) и в большинстве случаев не представляет значительных сложностей [7]. В клинической практике важно руководствоваться именно диагностическими критериями МКГБ-3. Современные алгоритмы и клинические рекомендации по купированию приступов мигрени и ее профилактической терапии основаны на комплексном индивидуальном анализе тяжести самих приступов (болевого синдром и ассоциированные с приступом симптомы), числа дней с головной болью и снижения качества жизни пациентов [8, 9]. При выборе стратегии профилактического лечения важным является анализ количества препаратов, используемых для купирования приступов мигрени, с выявлением лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) [10]. Однако из-за гетерогенности клинических фенотипов мигрени, тяжести, частоты приступов, выраженности ассоциированных симптомов до настоящего времени не разработаны биомаркеры и предикторы эффективности и безопасности терапии. В результате процесс поиска оптимального подхода к выбору лечения у каждого конкретного пациента может занимать достаточное время и сопровождаться чередой неудачных как по эффективности, так и по переносимости вариантов помощи. Данные факторы могут приводить к снижению приверженности профилактической терапии с увеличением финансовых затрат.

Особенности современной профилактической терапии мигрени

Появление эффективных вариантов таргетной биологической патогенетической терапии мигрени [моноклональные антитела (мАТ) к лиганду или рецептору кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP)] несомненно привело к улучшению эффективности и переносимости профилактического лечения с высоким уровнем приверженности терапии [9, 11]. В настоящее время четыре представителя мАТ к CGRP и рецептору (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб и эренумаб) зарегистрированы в США и Европе, фреманезумаб и эренумаб также зарегистрированы в Российской Федерации [12, 13].

Многочисленные клинические исследования и четырехлетний опыт практического использования показывают, что мАТ к лиганду (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) и к рецептору CGRP (эренумаб) высокоэффективны в терапии эпизодической и хронической мигрени. Также установлено, что мАТ могут быть эффективны при мигрени, резистентной к ранее проводимой терапии (β -блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты, ботулинический токсин типа А и др.), и мигрени в сочетании с ЛИГБ [14, 15].

В отличие от многих традиционных пероральных препаратов для профилактики мигрени, мАТ таргетно обратимо связывают CGRP или его рецептор, при этом не вовлекая в изменения иммунную систему [16]. Это объясняет низкую частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и благоприятный профиль безопасности мАТ к CGRP, в том числе в группе пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска [11, 17]. Последнее обстоятельство приобретает особую значимость, учитывая высокую коморбидность и хронический характер течения мигрени у большого числа пациентов.

На основании эффективности с уровнем доказательности А и высокого профиля безопасности мАТ к CGRP вошли в группу препаратов первой линии для профилактической терапии мигрени согласно Российским национальным клиническим рекомендациям [8]. В то же время для эффективной интеграции таргетной терапии мигрени в практику важно ответить на следующие актуальные клинические вопросы:

1. Выявление предикторов и критериев ответа/«неответа» на терапию, индивидуальной переносимости.
2. Оптимальная длительность лечения.
3. Показания для повторного курса.
4. Анализ данных реальной практики при тяжелых резистентных формах мигрени в сочетании с ЛИГБ.

Все эти вопросы возникают у специалистов на рутинном клиническом приеме. Для помощи практикующим специалистам в эффективном и безопасном использовании МАТ к CGRP экспертами Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) был создан консенсус по применению новой (таргетной) биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике. Консенсус основан на результатах анализа современных научных и клинических данных, а также практического опыта ведущих центров и специалистов по головной боли в России с учетом наблюдения более 600 пациентов, которым была применена терапия МАТ к CGRP. Данный консенсус направлен на улучшение текущей практики при назначении МАТ к CGRP и ведения пациентов с различными формами мигрени с учетом имеющихся в настоящее время данных.

Основные цели профилактической терапии мигрени [8, 9, 18]:

- Снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов мигрени.
- Улучшение эффективности терапии приступов мигрени, включая снижение частоты использования анальгетиков.
- Снижение степени дезадаптации и улучшение качества жизни пациентов.
- Снижение психологического дистресса, связанного с мигренью.
- Улучшение управления течением заболевания со стороны пациента.
- Снижение прямых и не прямых финансовых затрат, ассоциированных с мигренью.

Когда необходимо назначить профилактическое лечение мигрени?

Согласно современным данным, анализ и обсуждение с пациентом необходимости назначения профилактической терапии должны проводиться в любой из указанных клинических ситуаций [2, 8, 9]:

- Приступы мигрени значительно нарушают повседневную активность пациента.
- Наличие у пациента частоты и тяжести приступов мигрени, согласно критериям, представленным в таблице.
- Противопоказание, неэффективность и/или избыточный прием анальгетиков:
- Прием в течение 10 или более дней в месяц триптанов, эрготамина или его производных, комбинированных анальгетиков или любой комбинации препаратов для терапии приступа мигрени
- Прием в течение 15 или более дней в месяц нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола
- Предпочтение пациента.

Одним из важнейших критериев для назначения профилактической терапии является сочетание неприемлемой для пациента частоты и тяжести приступов мигрени. В настоящее время ведущие мировые специалисты выделяют две клинические ситуации в зависимости от соотношения частоты/тяжести приступов. В первом случае «показано назначение профилактической терапии», во вто-

ром — «показано обсуждение с пациентом необходимости профилактической терапии» (см. таблицу) [2, 9]. Во второй ситуации для принятия решения необходим комплексный анализ нарушения качества жизни пациента, выраженности коморбидной патологии, частоты приема анальгетиков.

Согласно Российским национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению мигрени, на основании эффективности с уровнем доказательности А и благоприятного профиля безопасности, МАТ к CGRP (фреманезумаб и эренумаб) входят в число препаратов первого выбора для профилактического лечения различных форм мигрени [8]. При этом МАТ к CGRP или его рецептору являются единственным классом препаратов для таргетной (патогенетической) терапии, зарегистрированным в настоящее время в России. Фреманезумаб и эренумаб вводятся подкожно. Фреманезумаб имеет два режима терапии: 225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг подкожно 1 раз в 3 мес. Эренумаб используется в дозе 70 или 140 мг 1 раз в месяц подкожно [12, 13].

В каких группах пациентов может быть инициирована и проведена таргетная профилактическая биологическая терапия мигрени?

- Согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и анализа реальной практики, *МАТ к CGRP могут быть рекомендованы в качестве средств первого выбора для профилактического лечения различных форм мигрени (мигрень с аурой или без ауры, эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, менструально-ассоциированная мигрень)*, в том числе при наличии ЛИГБ и вне зависимости от предшествующего опыта терапии [8, 9].
- *МАТ к CGRP могут быть первым вариантом профилактической терапии у пациентов, которые ранее не получали лечение* [8].
- МАТ к CGRP имеют достоверную эффективность у пациентов с эпизодической и хронической мигренью, как ранее резистентных к таблетированной профилактической терапии, так и не отвечающих на ботулинотерапию [11, 19].
- МАТ к CGRP или рецептору CGRP достоверно эффективны при мигрени в сочетании с ЛИГБ [20–22].

*Современные критерии назначения профилактической терапии [9]
Modern criteria for preventive therapy administration [9]*

Профилактическое лечение	Количество дней с головной болью в месяц	Степень дезадаптации
Назначить	≥6 ≥4 ≥3	Низкая Средняя Тяжелая
Обсудить возможность назначения терапии	4 или 5 3 2	Низкая Средняя Тяжелая

Имеет ли преимущество комбинированная терапия с МАТ?

- Рекомендовано использовать монотерапию (один препарат) для профилактического лечения мигрени. В настоящее время нет убедительных доказательств повышения эффективности профилактического лечения при использовании комбинации препаратов из различных групп [23]. Имеются данные наблюдательных нерандомизированных исследований и реальной клинической практики, в которых отмечается повышение эффективности профилактической терапии при комбинации ботулинического токсина типа А и МАТ к CGRP или рецептору CGRP [24–26].
- В то же время, с учетом данных и опыта реальной клинической практики, при тяжелом течении хронической мигрени с резистентностью к проводимой терапии комбинированная терапия МАТ к CGRP или рецептору CGRP с классическими вариантами профилактического лечения в некоторых случаях повышает эффективность терапии. Для принятия решения о начале комбинированной терапии важно индивидуально оценить риски, особенности течения мигрени, выраженность коморбидной патологии, возможные плюсы и недостатки проведения профилактического лечения комбинацией препаратов.

Особенности назначения МАТ при ЛИГБ

- Возможно назначение таргетной профилактической терапии ДО отмены абзусного препарата. Показано, что чем раньше назначена эффективная профилактическая терапия мигрени, тем лучше прогноз по лечению ЛИГБ [27].
- Отмена или ограничение использования (не более 2 раз в неделю) абзусного препарата ассоциированы с более высокой эффективностью терапии МАТ к CGRP или рецептору CGRP.
- По наблюдениям в клинической практике, часть пациентов с мигренью и ЛИГБ отмечают высокую эффективность (снижение на 50% и более частоты дней с головной болью (ГБ) через 3 мес терапии) МАТ к CGRP или рецептору CGRP до отмены избыточного приема препаратов для терапии приступа мигрени [27].

Каковы основные критерии для назначения таргетной терапии МАТ к CGRP при мигрени?

Важным этапом начала профилактики мигрени с использованием МАТ к CGRP являются разработка и обсуждение с пациентом плана предстоящей терапии, необходимости лечения, механизмов действия препаратов, времени ожидания значимых улучшений, длительности и реалистичных ожиданий от терапии, сроков сохранения терапевтического эффекта после отмены назначений [9, 28].

Далее представлены критерии инициации терапии МАТ к CGRP при различных формах мигрени, основанные на данных клинических исследований и практическом опыте [8, 9, 29, 30].

Критерии назначения терапии МАТ к CGRP и группы пациентов

Начало терапии возможно рекомендовать при соответствии пациента критериям А, В и любой из групп: С, D, E или F — при отсутствии противопоказаний для назначения МАТ к CGRP:

- А.** Лечение назначается специалистом неврологом.
- В.** Возраст пациента 18 лет и старше.
- С.** Пациенты с эпизодической мигренью с аурой или без ауры при условии ≥ 4 дней с мигренью в месяц и как минимум умеренным нарушением повседневной активности по причине головной боли (оценка по шкалам MIDAS¹ >11 или HIT-6² >50).
- Д.** Пациенты с хронической мигренью с ЛИГБ или без нее.
- Е.** Пациенты с эпизодической или хронической мигренью, резистентной к ранее проводимой терапии.
- Ф.** Пациентки с менструально-ассоциированной формой мигрени.
- Г.** Отсутствуют противопоказания для применения МАТ к CGRP.

Когда правильно оценивать эффективность таргетной терапии мигрени МАТ к CGRP?

Оценка эффективности терапии МАТ к CGRP должна проводиться не ранее чем через 3 мес (три цикла подкожных инъекций) при ежемесячном введении препаратов и не ранее чем через 6 мес (два цикла инъекций) при применении фреманезумаба в дозе 675 мг 1 раз в 3 мес [8, 9, 30]. Критерии оценки эффективности профилактического лечения МАТ к CGRP представлены ниже. Через 3 мес при ежемесячном введении (через 6 мес при ежеквартальном введении) МАТ к CGRP (фреманезумаб и эренумаб) после анализа критериев эффективности принимается решение о продолжении терапии. Для оценки эффективности и объективизации анализа рекомендовано использовать дневник головной боли, также возможно использование шкал для оценки степени нарушения повседневной активности и качества жизни, связанного с головной болью (шкалы MIDAS и HIT-6) [31, 32].

Каковы основные критерии эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP?

Основные критерии эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP представлены далее. Оценка проводится через 3 мес (три курса подкожных инъекций) при ежемесячном введении препаратов и не ранее чем через 6 мес (два курса инъекций) при применении 1 раз в 3 мес [8, 9, 29, 30].

¹MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) — Шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность.

²HIT-6 (Headache Impact Test) — Индекс влияния головной боли.

Критерии оценки эффективности таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP

- А.** Снижение среднего количества дней с головной болью средней и выраженной интенсивности на 50% и более по сравнению с периодом до лечения в группе пациентов с эпизодической мигренью.
 - В.** Снижение среднего количества дней с головной болью средней и выраженной интенсивности на 30% и более по сравнению с периодом до лечения в группе пациентов с хронической мигренью с ЛИГБ или без нее.
 - С.** Клинически значимое достоверное улучшение по результатам одного из валидизированных опросников для оценки степени нарушения повседневной активности и качества жизни, связанных с головной болью (шкалы MIDAS и HIT-6).
- 1. MIDAS:**
 - 1.1.** Снижение на 5 баллов и более при первоначальной оценке до лечения 11–20 баллов.
 - 1.2.** Снижение на 30% и более при первоначальной оценке до лечения >20 баллов.
 - 2. HIT-6** — снижение на 5 баллов и более.

Кроме вышеуказанных критериев, важно оценить эффективность с индивидуальной точки зрения пациента: именно его субъективное изменение состояния, мнение и решение имеют ключевое значение для последующего плана лечения [8, 9, 30]. Дополнительными параметрами анализа эффективности проводимого лечения с использованием МАТ к CGRP могут являться:

- значительное уменьшение продолжительности приступов по оценке пациента;
- значительное уменьшение тяжести приступов по оценке пациента;
- улучшение ответа на препараты для купирования приступов;
- улучшение качества жизни и снижение психологического стресса из-за мигрени.

Также для продолжения лечения на любом этапе важным является анализ переносимости терапии и НЛР.

Как долго следует продолжать таргетную профилактическую терапию мигрени МАТ к CGRP?

Согласно результатам длительных проспективных РКИ и анализа реальной клинической практики можно обозначить среднюю продолжительность таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP при соблюдении критериев эффективности [17, 33–37]. При обсуждении предполагаемой длительности курса лечения МАТ к CGRP можно основываться на двух критериях: 1) тяжесть заболевания; 2) скорость и выраженность терапевтического ответа.

- При нечастой эпизодической мигрени (4–8 дней с головной болью в месяц) и при отчетливом клиническом улучшении в первые 3 мес терапии длительность терапии может составлять 6–12 мес.

- При частой эпизодической форме мигрени (8–14 дней с головной болью в месяц), хронической мигрени, при ранее резистентной к терапии форме или при мигрени в сочетании с ЛИГБ оптимальный курс терапии должен составлять 12–18 мес.
- Курс терапии МАТ к CGRP может продолжаться более 18 мес, если отмечается клиническая необходимость в продолжении лечения [37].

Когда возможно назначение повторного курса таргетной профилактической терапии мигрени МАТ к CGRP?

В настоящее время недостаточно данных для аргументированного обсуждения средней продолжительности терапевтического эффекта после завершения курса лечения МАТ к CGRP. Принимая во внимание данные реальной клинической практики, можно отметить, что у большинства пациентов терапевтический эффект сохраняется как минимум 3–6 мес после завершения курса [38]. С практической точки зрения важно оценить состояние пациента, динамику течения мигрени через 3–6 мес после завершения лечения МАТ к CGRP.

Для принятия решения о назначении повторного курса МАТ к CGRP можно руководствоваться такими же критериями, как при первоначальном назначении профилактического лечения мигрени с использованием этих препаратов. Таким образом, если после завершения курса терапии отмечается ухудшение течения мигрени и имеются показания для назначения профилактического лечения, возможно рассмотреть повторное назначение МАТ к CGRP.

Ограничения при назначении таргетной терапии мигрени и спектр НЛР

Согласно результатам клинических исследований и данным четырехлетней мировой клинической практики, для таргетной терапии МАТ к CGRP характерен благоприятный профиль безопасности. Наиболее часто отмечаются легкие НЛР в месте инъекции: боль, уплотнение, эритема, зуд, сыпь, которые спонтанно регрессируют и не требуют дополнительных вмешательств. В инструкции к эренумабу в качестве НЛР также указывается риск развития запоров, рекомендовано с осторожностью назначать эренумаб пациентам с тяжелыми запорами в анамнезе [12, 13, 37]. Согласно имеющимся на сегодня данным и рекомендациям Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF), МАТ к CGRP противопоказаны при беременности и лактации. Рекомендовано планирование беременности не ранее чем через 5 мес после завершения курса терапии МАТ к CGRP. Также рекомендовано с осторожностью использовать таргетную терапию мигрени у пациентов с высоким уровнем сосудистых факторов риска и синдромом Рейно [37].

Что делать, если таргетная профилактическая терапия мигрени не эффективна?

При анализе данных клинической практики большое внимание уделяется вопросу изменения терапии МАТ к CGRP, если не были достигнуты критерии эффективности через 3 мес (три цикла подкожных инъекций) при

ежемесячном введении препаратов или через 6 мес (два цикла инъекций) при применении 1 раз в 3 мес. Для принятия решения необходимо индивидуально обсудить с пациентом удовлетворенность лечением, оценить историю заболевания и предшествующих курсов профилактической терапии, сохранение ЛИГБ и коморбидной патологии, способных значительно влиять на течение мигрени. В зависимости от конкретной ситуации возможны несколько стратегий продолжения профилактического лечения [8, 9, 11]:

- Смена одного препарата из группы МАТ к CGRP на другой или смена дозы. Данные исследований и клиническая практика указывают, что замена препарата приводит к достоверному клиническому улучшению в среднем у 30% пациентов.
- Использование комбинированной профилактической терапии. Перед началом комбинированного лечения необходимо оценить риски, особенности течения мигрени, выраженность коморбидной патологии, возможные плюсы и недостатки проведения профилактики комбинацией препаратов.

- Проведение курса «детоксикации» с целью возможной отмены избыточного приема препаратов для терапии приступа мигрени при сохранении ЛИГБ.

Заключение

В настоящем консенсусе рассмотрены основные текущие вопросы клинического применения и интеграции в повседневную практику новой таргетной профилактической терапии мигрени с использованием МАТ к CGRP. Данные рекомендации разработаны на основании данных текущих современных научных и клинических исследований и анализа результатов нескольких лет клинического использования этих препаратов. Безусловно, это не окончательные ответы на вопросы, и освещены не все аспекты, связанные с использованием МАТ к CGRP при мигрени. Основная цель консенсуса — помочь практикующим специалистам в назначении эффективного профилактического лечения мигрени с использованием МАТ к CGRP и улучшение помощи пациентам с различными формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnyye golovnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoye rukovodstvo* [Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: A practical guide]. Moscow: Medical Information Agency; 2014. 336 p. (In Russ.)].
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7
- Raval AD, Shah A. National trends in direct health care expenditures among US adults with migraine: 2004 to 2013. *J Pain*. 2017 Jan;18(1):96-107. doi: 10.1016/j.jpain.2016.10.005. Epub 2016 Oct 24.
- Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009 Apr;49(4):498-508. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01369.x. Epub 2009 Feb 25.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(13):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
- Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
- Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Aug;195:105900. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105900. Epub 2020 May 11.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 02.08.2022). [Instructions for the medical use of the drug Ajovy. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 08/02/2022) (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иринэкс. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 02.08.2022). [Instructions for the medical use of the drug Irinex. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 08/02/2022) (In Russ.)].
- Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030-40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: *Lancet*. 2019 Oct 29
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
- Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, et al. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine. *Headache*. 2018 Nov;58(10):1689-96.

- doi: 10.1111/head.13439. Epub 2018 Nov 13.
17. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487-e2499. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600 Epub 2020 Sep 10.
18. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):754-62. doi: 10.1212/wnl.55.6.754
19. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18. doi: 10.1111/head.13456. Epub 2018 Dec 10.
20. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020 Sep 21;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8
21. Cainazzo MM, Baraldi C, Ferrari A, et al. Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: an observational, retrospective, 12-month real-life study. *Neurol Sci*. 2021 Oct;42(10):4193-202. doi: 10.1007/s10072-021-05105-5. Epub 2021 Feb 5.
22. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497. Epub 2019 Apr 17.
23. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007 Apr;47(4):585-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00760.x
24. Yuan H, Baggaley S, Ozudogru S, Digre K. CGRP antibodies as adjunctive prophylactic therapy for prolonging the therapeutic effect of onabotulinumtoxinA injections among chronic migraine patients (P09). *Headache*. 2020;59(Suppl. 1):1-208.
25. Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-65. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21.
26. Cohen F, Yuan H, Dent K, et al. Real-world Effectiveness of Add-on Fremanezumab in Patients Receiving OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine in a US Tertiary Headache Center. Poster presented at the Migraine Trust International Symposium (MTIS); 8–11 September 2022; London, England, UK; 2022.
27. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain*. 2021 Oct 7;22(1):120. doi: 10.1186/s10194-021-01328-1
28. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*. 2019 Nov;86(11):741-9. doi: 10.3949/ccjm.86a.19009
29. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006 Apr;59(4):374-80. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.05.010
30. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):815-32. doi: 10.1177/0333102418758283. Epub 2018 Mar 4.
31. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):357-67. doi: 10.1177/0333102410379890. Epub 2010 Sep 6.
32. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
33. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020 May;40(6):543-53. doi: 10.1177/0333102420912726. Epub 2020 Mar 26
34. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol*. 2018 Nov 9;18(1):188. doi: 10.1186/s12883-018-1193-2
35. Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2020 Nov;40(13):1511-22. doi: 10.1177/0333102420946725. Epub 2020 Aug 13.
36. Ashina M, Kudrow D, Reuter U, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: a pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia*. 2019 Dec;39(14):1798-808. doi: 10.1177/0333102419888222. Epub 2019 Nov 10.
37. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x
38. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021 Dec 31;22(1):158. doi: 10.1186/s10194-021-01368-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.08.2022/08.10.2022/11.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
Лебедева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2865-077X>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>